

ÚJ IRÁNYZATOK A TEJTERMELŐ SZARVASMARHA- TENYÉSZTÉSBEN, A GENOMIKUS TENYÉSZÉRTÉKBECSLÉS

BOGNÁR LÁSZLÓ

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerző a tejhasznú szarvasmarha nemesítésében alkalmazott új nemesítési irányzatok közül a genomikus tenyészértékbecslés térhódítását mutatja be. A genomikus szelekció alapjait Meuwissen és kutatótársai 2001-ben publikálták a GENETICS című folyóiratban. A módszer alig egy évtized alatt gyökeresen megváltoztatta a szelekciós munkát, a nemesítést és a globális mesterséges termékenyítő vállalkozások üzleti stratégiáját. Könnyen elérhető, kiváló eszközt adott a tenyésztők és a célpárosító szakemberek kezébe, amellyel akár telepi szinten kivitelezhető, egyedi tenyésztési programokat tervezhetünk, illetve a következő tenyészbika generáció csúcs egyedeit szelektálhatjuk. A genomikus tenyészértékbecslés gyakorlati felhasználása egyre szélesebb rétegek munkáját segíti. A módszer hazai bevezetése is elkezdődött, amely a hatékony és jövedelmező tejtermelést segíti a tenyésztői munka döntéseinek minden eddigénél pontosabb megalapozásával. A fajta nemesítése a tenyészállatok értékmérőinek még pontosabb és időben korábbi becslésével új lendületet kapott. A nemzeti tenyésztési program sikeres végrehajtását populációs szinten segíti ez az új módszer.

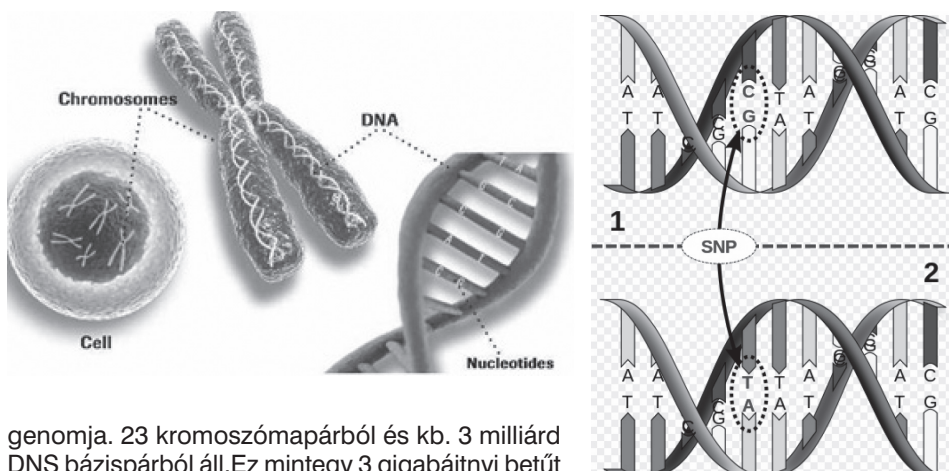
Bognár, L.: NEW TRENDS IN DAIRY CATTLE BREEDING. GENOMIC BREEDING VALUE ESTIMATION

Genomic selection was introduced in a landmark publication in GENETICS by Meuwissen *et al.* (2001). They studied how to use genotypic information to predict breeding values for particular phenotypes. The genomic breeding value estimation serves the both the interest of the Artificial Insemination Organizations and the Breeders. They are able to find and locate the best potential breeding animals, heifers and bulls at low cost with the highest reliability. This technology is now available through accredited labs and breeding value estimation centers. The results can be used for various purposes. Even framers would be able to design their own custom made breeding program for their own farm, but in the same time this tool is perfect to carry out population size breeding schemes for e.g. herd book organizations.

A tudományos felfedezések és az alkalmazásukhoz fűződő lehetőségek napjainkban gyors térhódítással törnek be az állattenyésztésbe. Korábban évtizedek teltek el addig, amíg a változások eljuthattak a gyakorlati megvalósulás szintjére, ma viszont néhány év alatt teljesen átalakítják a klasszikus tenyésztési, tenyészértékbecslési sémákat. Jelen előadás az ún. genomikus tenyészértékbecslés elveiről, gyakorlati felhasználásáról és az egész iparágat átalakító hatásairól számol be.

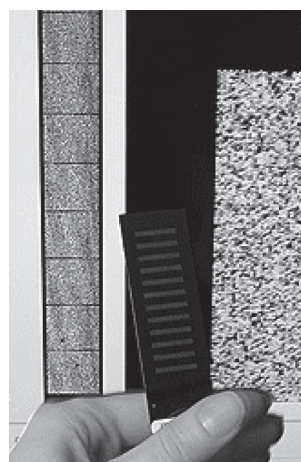
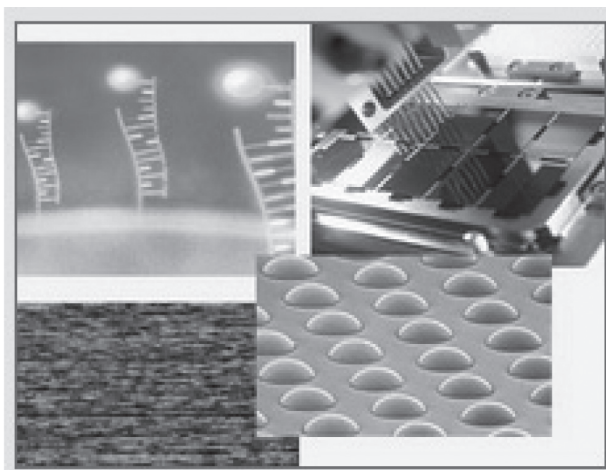
A GENOMIKUS TENYÉSZÉRTÉKBECSLÉS ALAPJAI

A tudományos áttörés akkor következett be, amikor a technológiafejlődés elérte azt a szintet, hogy az örökítőanyag – a DNS – részletes, nukleotidpár mélységig megismerhetővé vált. Ráadásul ez nem is emésztett fel csillagászati összegeket és nem telt évek megfeszített munkájába, mint ahogy azt a Human Genom Projekt (HGP) esetében történt. A Humán Genom Projekt egy nagyszabású kutatás volt 1990-től 2006 májusáig, mely feltárta a teljes emberi genomot egészen a nukleotidok (bázispárok) szintjéig, és azonosította a benne található összes gént. A humán genom a Homo sapiens



genomja. 23 kromoszómapárból és kb. 3 milliárd DNS bázispárból áll. Ez mintegy 3 gigabájtnyi betűt és körülbelül 30 ezer gént jelent. A fejlődés ütemét és sebességét jól jelzi számunkra az a meghökkentő adat, hogy már 2009-ben sikerült a szarvasmarha, a ló, majd 2012-ben a sertés genomjának szekvenálása. /The BovineGenomeSequencing and Analysis Consortium (2009): „The genomes sequence of taurine cattle: a window to ruminant biology and evolution”. Science 324: 522–528. Ma ez a lista egyre bővül, és a több száz faj, fajta között több tucat emlősállatot találhatunk. A gazdasági haszonállatok mellett veszélyeztetett, kihalófélben lévő, illetve kutatásokat segítő célból vizsgált közönséges állatok genomja is ismert. Az örökítőanyag bázispárjainak nyers megismerése azonban egy dolog, az igazi kihívást az jelentette, hogy az eltérő teljesítményekkel rendelkező egyedek örökítőanyaga között milyen összefüggések figyelhetők meg, és ezek mely szakaszokhoz, régiókhoz köthetők. Kellő számú vizsgálat és statisztikai elemzés után a laboratóriumok már csak meghatározott számú nukleotidpár eltérésre, mutációra vonatkozóan végeztek tesztek. Ezeket a mutációkat - Single Nucleotide Polymorphismként mozaikszóval SNP-ként ismerjük.

Az SNP elemzésével nyilvánvalóvá vált, hogy nagyon szoros összefüggés figyelhető meg az adott SNP-k megjelenése és egyes gazdasági szempontból fontos tulajdonsá-



gok között. Ezeket az SNP-ket ma rutinszerűen tudjuk vizsgálni az ún. „bead chippek” segítségével, amelyek valóban elérhető áron és rendkívül gyorsan képesek eredményt mutatni. A bead chippek különlegesen kezelt tárgylemezhez hasonlítanak, amelyeken az apró gyöngyök felszínén meghatározott DNS, RNS szakaszokkal reakcióba lépő, rövid oligonukleotid láncolatok találhatók.

Ma számtalan akkreditált, nemzetközi szolgáltató laboratórium ajánlata közül tudunk választani, ha értékesnek vélt tenyészállatunk genetikai tulajdonságaira vagyunk kíváncsiak, Affymetrix, illetve Illumina technológia használatával. Ma legalább 19 szarvasmarha fajta esetében alkalmazható a szarvasmarha referencia genom szett, aBtau1.

A FELHASZNÁLÁS

A titok nem az örökítőanyag tulajdonságainak megismerésében rejlik. Fogalmazhatunk úgy, hogy ez pusztán technikai és anyagi kérdés. Azonban már itt el kell döntenünk, hogy milyen célból végezzük el ezt a vizsgálatot. Több lehetőség áll előttünk, hiszen attól függően, hogy hány SNP-t kívánunk feltárni, választhatunk LD – azaz lowdensity (alacsony sűrűségű), 3-6k (3-6 ezer SNP), standard 60k (54,609 SNP) illetve HD highdensity (nagy sűrűségű) (777,000 SNP) vizsgálatára alkalmas szettet.

A nemesítő szempontjából érdemes tudni, hogy a rendkívül kedvező árú LD chippek populációszintű szűréseket tesznek elérhetővé, ahol a viszonylag kisszámú mutációs pont szűrését a nagy egyedszám ellensúlyozza. A standard chippek által adott eredmények már alkalmasak a nagyértékű tenyészállatok kiválasztására, tenyésztési programok egyedi párosításainak tervezésére. A HD chippek információi az előzőhöz képest egyedi szinten nem ad többetinformációt, inkább fajták közötti eltéréseket tudunk vele vizsgálni.

A nyers SNP-információ kinyerését követően a tenyésztértékbecslés ad számunkra értelmezhető értékelést. A számításokat végző tudományos műhelyek, szolgáltató központok az adott egyedi SNP-térképet vetik össze az ún. referencia adatbázisban szereplő, ismert teljesítményű és feltárt genetikai jellemzőkkel rendelkező egyedek értékeivel. Ez az a kritikus pont, amely meghatározza a genomikus tenyésztértékbecslés szempontjából. A referencia adatbázis egyedei, a tenyész bikák hagyományos, az utódok teljesítményén alapuló ivadékteljesítmény-vizsgálatban vettek részt, és az ebből származó eredmények mellé társítanak SNP-információkat. A becslés általános matematikai-statisztikai formulája a következő:

a modell egy- vagy többváltozós egyenlettelhatározza meg a tenyésztértékeket, például az alábbi modell alkalmazásával, ahol m a többváltozós modellben együtt számított tulajdonságok száma ($m \geq 1$), míg n a figyelembe vett SNP-k száma:

$$\mathbf{y}_i = \mathbf{\bar{1}} + \mathbf{u}_i + \sum_{j=1}^n \mathbf{z}_j \mathbf{q}_j \mathbf{v}_j + \mathbf{e}_i$$

ahol:

\mathbf{y}_i : az i -edikbika nemzeti tenyésztértékbecslésben számított tenyésztértékének $m \times 1$ -es vektora (alapesetben $m=1$);

$\mathbf{\mu}$: a fix hatások $m \times 1$ -es vektora;

\mathbf{u}_i : az i -edik bika véletlen poligenikus hatása;

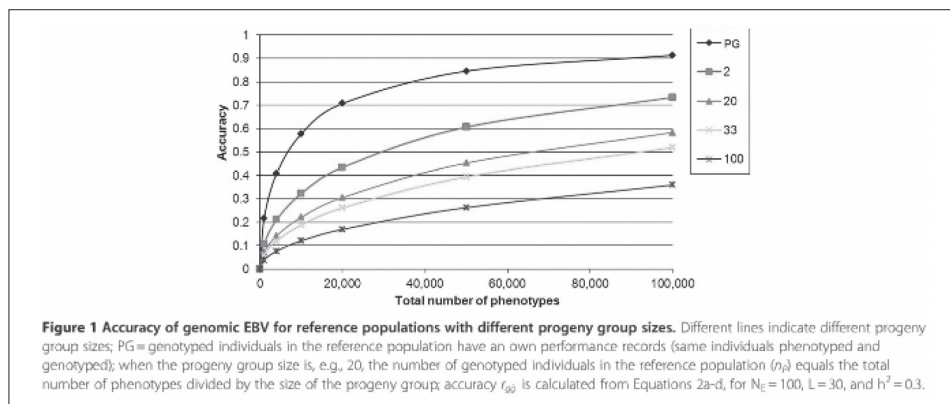
\mathbf{q}_j : a j -edik SNP nem mértékskálán kifejezett véletlen hatásának 3×1 -es vektora 0, 1, vagy 2 allélek esetén, ahol 0 felel meg a hiányzó genotípusnak;

\mathbf{v}_j : a j -edik SNP véletlen hatásának $1 \times m$ -es vektora;

\mathbf{z}_{ij} : az i -edik bika és a j -edik SNP 1*3-as kapcsolat-vektora. $\mathbf{z}_{ij} = [0\ 2\ 0]$, $[0\ 1\ 1]$, $[0\ 0\ 2]$ vagy $[2\ 0\ 0]$ homozigóta (AA), heterozigóta (Aa), homozigóta (aa), vagy nem genotípusos (00) bikákra a j -edik SNP esetében;

\mathbf{e}_i : az i -edik bika $m \times 1$ -es hibavektora.

A becslési eredmények megbízhatósága nagymértékben függ a referenciaként használt populáció egyedeinek számától. Ez a populáció olyan egyedekből áll, amelyek rendelkeznek saját teljesítménnyel, illetve utódaik teljesítménye alapján becsült tenyésztéértékkel és ugyanakkor rendelkezésre áll a genetikai mintázat – az SNP-információ, is. Van Grevenhof és mtsai *GeneticsSelectionEvolution*, 2012-ben publikált tanulmányában jól látszik, hogy a fenotípusos teljesítménnyel rendelkező egyedek számának növelése egyre kisebb megbízhatósági értéket ad hozzá. Példaként hozzák, hogy a referenciapopulációban szereplő 5000 egyed 10000-re növelése, ami kétszeres nagyságrend, mindösszesen 32%-os növekedést eredményez a genomikus tenyésztéértékbecslés pontosságában.



A referencia populáció növelése tehát önmagában értelmét veszíti egy bizonyos nagyságrend után, hiszen nem eredményez további megbízhatósági érték-növekedést. Ez világosan tetten érhető az egyes genomikus tenyésztéértékbecsléssel foglalkozó központok üzleti stratégiájában, szakmapolitikájában. A világon két ilyen jelentős központ működése a meghatározó. Az Észak-Amerikai Konzorcium és az Eurogenomics. A vállalatok működésének első időszakában, ameddig a referencia populáció kialakításában a mennyiségi szempontok domináltak, igen komoly szövetségek épültek ki. Az Eurogenomics ernoője alatt Németország, Franciaország, Hollandia és a skandináv államok adatait egyesítették, de egyben megtartották a nemzeti jegyeket is. Nem olyan régen Spanyolország tudott szolgáltatási szinten csatlakozni. A másik konzorciumot az Egyesült Államok meghatározó mesterséges termékenyítő állomásai és a kanadai partnerek alapították meg, igen jelentős állami támogatással, amelyhez az Egyesült Királyság és Olaszország csatlakozott. Az eltelt időben mind a két tudományos központ óriási méretű adattal gazdagodott, és elérték azt a pontot, ahol már nincs közvetlen hozadéka további egyedek integrálásának. Ezért nem is céljuk további országokat, szervezeteket befogadni, hiszen az együttműködések keresztül a saját konkurenciájukat erősítenék. Hiszen ne felejtjük el, hogy a szelekciós módszerek fejlesztésének célja a kiváló tenyészállatok minél hatékonyabb kiválasztása, a tenyésztési döntések tudományos szintű megalapozása. Gondolhatunk itt a mesterséges termékenyítő ál-

lomások tenyészbika-kínálatára vagy a nőivar esetében a telepi szintre bontott egyedi tenyésztési programok kialakítását segítő szolgáltatásokra.

A referenciapopulációk felépítése azonban szintén csak egy lépcsőt jelent, hiszen a folyamatos karbantartás és a friss adatok integrálása óriási kihívást jelent.

Ahogy azt láthatjuk a módszertani leírásban, a becslés pontosságához elengedhetetlen a fenotípusos termelések és a genetikai tulajdonságok együttes ismerete. Ez a hagyományos ivadékteljesítmény-vizsgálat (ITV) végrehajtásával valósítható meg a legpontosabban. Ugyanakkor ez a rész az, amely a legnagyobb költséget és a legtöbb időt igényli. A hagyományos ITV során a tenyészbikák genetikai tulajdonságait, az egyes gazdaságilag fontos tulajdonságokra vonatkozó örökítőértékeit utódaik teljesítménye alapján határozhatjuk meg. Ez azonban időigényes folyamat. Éveket vesz igénybe, míg az adott tenyészbika termelő utódainak teljesítményét mérni és abból tenyészértéket becsülni vagyunk képesek. A folyamat mégis elengedhetetlen, hiszen a referencia adatbázis gyorsan erodálódik az egymást követő generációk fejlődésének hatására.

GYAKORLATI FELHASZNÁLÁS

Néhányan úgy fogalmazzák, hogy a genomikus szelekció (GS) talán a mesterséges termékenyítés óta bevezetett legfontosabb újítás. Valódi forradalom kezdete, hiszen a tenyészbikák esetében az előszelekciós munkát gyakorlatilag az embrionális korig viheti vissza. Már néhány sejtből nyert örökítőanyag vizsgálata is elvégezhető, és a meg sem született bikaborjú/embrió tenyészértéke megismerhető. A nőivar esetében pedig a tenyészbikák esetében megfigyelhető megbízhatósági értéket érhetünk el. A hagyományos becslési folyamatban a korlátozott saját teljesítmény és az alacsony utód-/rokonszám okán a becslés megbízhatósági értéke jócskán elmaradt a hímivar esetében megfigyelttől. Ráadásul az örökítőanyag vizsgálata elérhető mind költség, mind pedig fizikai értelemben. Praktikus mintavételi eljárások és gyors laboreredmények jellemzik a folyamatot. Az egyre növekvő számú tesztre vonatkozó igénylés, illetve a technológia fejlődése pedig komoly versenyhelyzetet teremtett e speciális szolgáltatások területén. Ma már minden tenyésztő, szakember számára elérhető technológiáról van szó. Rendkívül fontos hangsúlyozni azt, hogy az adott egyedünk örökítőanyagának tulajdonságai ugyan állandóak, de meghatározó az, hogy ezt mely referencia populáció segítségével fordítjuk le a tenyészértékek nyelvére. Ideális esetben minden szubpopuláció rendelkezne saját referenciával, hiszen így kaphatnánk az adott környezetben manifesztálódott tulajdonságokra vonatkozó legjobb becslést. Ez jelenleg a legkritikusabb pont, hiszen óriási tudományos felkészültség, laborhátter és anyagi erőforrás szükséges ahhoz, hogy egy ilyen önálló tenyészértékbecslési, szolgáltatási központ rentábilisan működhessen. Nem meglepő, hogy mindössze néhány ilyen alakult. A közeljövőben nem is áll más lehetőség a szelekciós munkában aktív szereplők – tenyésztők, mesterséges termékenyítő vállalkozások szakemberei, kutatók és a tenyésztésszervezés résztvevői — előtt, mint az, hogy a nemzetközi szervezetek eredményeit felhasználva saját, nemzeti tenyésztési koncepciót dolgozzanak ki, ebben hibridizálva a nemzetközi adatokat a hazai eredményekkel. Ez a megközelítés az, amelyen az INTERBULL, a tenyészértékbecslési eredmények nemzetközi becslésével foglalkozó szervezet is dolgozik. A hagyományos tenyészértékbecslés során az ún. MACE-módszer (országokon átívelő, az utódok teljesítményét vizsgáló becslési módszer) tökéletesen működött, a tagszervezetek nemzeti / környezeti sajátosságok alapján eltérő becsült tenyészérték listákat kaptak, azonban a genomikus tenyészértékek esetében a GMACE sokkal komolyabb nehézségekbe ütköztek. Képzeljük csak el a

következőt: egy adott ország megfelelő referencia populációval rendelkezik, elegendő adat áll rendelkezésére a pontos genomikus tenyésztétkbecsléshez. Ismerve az adott egyed genomját, a saját nemzeti becslési rendszerük adja a legpontosabb információt erről aztenyészállatról. Ez populációs méretekben ugyan igaz, de egyedi szinten a rendszer hibákkal terhelődhet. Ezért van szükség továbbra is a nemzetközi szervezetek munkájára.

A MESTERSÉGES TERMÉKENYÍTŐ VÁLLALKOZÁSOK

A genomikus tenyésztétkbecslés térnyerése teljesen átalakítja a korábban mindösszesen néhány nagy szereplő számára terepet jelentő szaporítóanyag-termelés és kereskedelem piacát. Eddig a hagyományos ivadékteljesítmény-vizsgálat hatalmas tudás-, tőke- és időigénye miatt valóban csak néhány óriásvállalat uralta a szaporítóanyag-termelés és kereskedelem globális piacát. Természetesen a lokális piacokon a kisebb szereplők is jól tudtak érvényesülni, de a genomikus szelekció kiteljesedése, a korábbi piacvédő moratóriumok feloldása új kihívást jelent valamennyiünk számára. 2013 áprilisától nyílt először lehetőség arra, hogy a tenyésztők, magánszemélyek, társaságok hímváru egyedek genomikus tenyésztétkbecslését rendeljék meg saját céljaikra. Ez merőben új fejezetet nyit a tenyészbika-kínálatban és a piaci magatartásban. Abban kell bízunk, hogy talán új, friss vérvonalak jelennek meg, hiszen a genomikus éra egyik nagy hátránya az, hogy mindenki elkezdte az indexpontokat hajhászni, amely oda vezetett, hogy a sikeres, magas pontszámmal kvalifikálódott tenyészbikák pedigréjében szereplő néhány vonalalapító bika fiai uralják a csúcslistákat. Alig találunk olyan bikát, amelyek vérvonala eltérő volna. Ma már értéket jelent az „outcross” vagyis az új, eltérő származású tenyészbika. Történik mindez annak ellenére, hogy globálisan a holstein fajtában a legnagyobb a szelekciós nyomás, a legtöbb tenyészbika itt értékelődik. Felelősen kell döntenünk a párosítások tervezésénél, a tenyészbika-választásnál, mert a beltenyésztéses leromlás reális veszély.

A mesterséges termékenyítő vállalkozások a fenti kihívásokra különböző válaszokkal jelentek meg. Ma nem lepődünk meg azon, hogy a korábban kizárólag tenyészbikákkal rendelkező cégek a világ kiemelkedő genomikus indexpontszámmal rendelkező nőivarú egyedek felvásárolják saját tenyésztési programjaik futtatásához. A tenyésztők részéről pedig már nagyobb jövedelem érhető el egy csúcsértékkel rendelkező üszőborjú esetében, mint a fiatal tenyészbikajelöltek értékesítéséből. A korábbi szelekciós bázis egyébként hihetetlen mértékben beszűkült, hiszen mindenki a legjobb, legmagasabb tenyésztétkpontszámmal rendelkező, fiatal egyedektől kíván embriókat mosni, illetve célpárosításba vonni őket. Ezzel is igyekezve a generációs intervallumot radikálisan csökkenteni. Nem ritka az alig ivarérett fiatal bikaborjak felhasználása, mint bikaelőállító-bika magas indexpontú szűzüző termékenyítésére. Több bizonytalansági tényező összegződik ugyan e merész húzásokban, de a potenciális genetikai ugrás hatalmas lehet.

Senki sem kérdőjelezi meg azt az állítást, hogy a legpontosabb tenyésztétk a hagyományos ITV segítségével érhető el, azonban a genomikus tenyésztétkbecslés előnyei, hatékonysága és költségcsökkentő hatásai miatt a mesterséges termékenyítő vállalkozások programjaikat átalakították, és a szaporítóanyagot termelő bikák egyre növekvő hányada már genomikus tenyésztétkkel rendelkezik. Tervezd meg, termeltesd, értékesítsd, vedd a következőt, és mutass újat. Így foglalható össze a jelenlegi helyzet. Oly hatalmas a felhozatal, hogy ember legyen a talpán, aki követni tudja a korábbi titánok eredményeit, akik vizsgálnák dicső vagy dicstelen szerepléseiket.

A szaporítóanyag-felhasználásban is követhető a változás. A genomikus értékeléssel rendelkező bikák felhasználási aránya 20-35% körül mozog.

A nőivar esetében a genomikus szelekció felhasználása a telep saját igényeire szabott párosítási program kialakításától az indexpontoszámlisták csúcseggyedeinek megtervezéséig terjedő skálán mozog. Az árutermelő telepek, üzemek beemelése a szelekciós munkába bizony sok konfliktussal járt az olyan országokban, ahol több évtizedes, sőt néhány esetben évszázados tenyésztői munka eredményezett egy-egy olyan farmnevet, prefixet, amely nagyon komoly értéket képviselt a tenyészállatok értékesítése során. A változást azonban nem lehet megállítani, csak alkalmazkodni hozzá. Az örökítőanyag egyre pontosabb megismerése segít a nem kívánt genetikai terheltségek szűrésében, és lehetővé teszi, hogy a kommersz termelő üzemek is feltárják az adott egyedek származását, amelyre korábban nem sok gondot fordítottak.

A tenyésztőszervezetek tudásukat, tapasztalatukat a tenyésztők szolgálatába állítják ezen a területen is, hiszen a törzskönyvezés új fejezettel bővült, a nemesítői munka új eszközre lett. Fontos hangsúlyozni, hogy ezek a szervezetek üzleti érdekeltségektől mentesen szolgáltatnak hiteles információt, és ezért óriási bizalmi tőkével rendelkeznek.

HAZAI VONATKOZÁS

A tenyészértékbecslés Magyarországon részben állami feladat, amely végzését az állattenyésztési törvény és végrehajtási rendeletek szabályozzák. A becslés a tenyésztési hatóság felügyelete alatt fut és eredményeit az elismert tenyésztőszervezetek publikálják. A módszertani és technológiai fejlesztéseket közösen dolgozzák ki és a kapott eredmények segítségével nemzeti tenyésztési program keretében nemesítik az adott fajtát, végzik a szelekciós munkát. Ebben a folyamatban óriási lépés előtt állunk, hiszen elindult a konkrét munka a hazai genomikus tenyészértékbecslés bevezetése érdekében. A tenyésztőszervezeteken keresztül a legmodernebb eszköz kerül a hazai szakemberek kezébe tenyésztési döntéseik megalapozásához, a hatékony tejtermelés feltételeinek javításához. A szelekciós munka mind a nőivar, mind a tenyészbikák esetében rendkívüli mértékben felgyorsulhat és a genomika, mint új nemesítési irányzat alkalmazása komoly eredményekkel kecsegtet.

A Szerző címe: Bognár László
Holstein-fríz Tenyésztők Egyesülete
Budapest, Lőportár u. 16
beonar@holstein.hu